





5. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부  
이 약을 임부에게 사용한 임상자료는 없습니다. 동물시험에서는 수태능, 배태자발생, 출산 또는 출생 후 발생에 대해 직접 또는 간접적으로 해로운 영향을 미치지 않았습니니다. 이 약을 임부에게 투여할 때는 주의해야 합니다.
- 2) 수유부  
이 약은 프로락틴 분비를 저해하여 수유를 방해할 수 있다는 시험결과가 있습니다. 이 약이 사람에서 모유로 이행되는지는 알려지지 않았습니니다. 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의해야 합니다.

6. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에 대한 용량조절은 요구되지 않습니다.

8. 과량투여시의 처리

- 1) 증상  
이 약을 3 mg ~ 100 mg 과량 투여한 후 보고된 증상은 경조증, 고혈압 위기 및 세로토닌 증후군이었습니다. 과량투여에 의한 증상은 MAO-A 및 MAO-B 모두를 유의하게 억제하는 것과 관련이 있습니다.  
단회 투여 시험에서 건강한 지원자는 20 mg/일로 이 약을 투여했고, 10일 반복 투여 시험에서는 10 mg/일로 투여하였습니다. 이상반응은 경미하거나 중등도 이었고 이 약 투여와는 관련이 없었습니다. 만성적으로 레보도파 치료 중인 환자에게 라사길린 10 mg/일을 투여한 용량증가시험(dose escalation study)에서 심혈관계 부작용(고혈압 및 체위성 저혈압 포함)이 보고되었고, 투여 중단 시 해결되었습니다. 이 증상들은 비선택적 MAO 억제제에서 관찰된 것과 유사할 수 있습니다.
- 2) 처리  
이 약의 특별한 해독제는 없습니다. 과량 투여한 경우, 환자를 관찰하고 적절한 대증적 보조요법(symptomatic and supportive therapy)을 시행해야 합니다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.  
2) 1~25℃도 보관합니다.  
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

10. 전문기를 위한 정보

- 1) 약리작용  
(1) 약물치료학적 분류  
파킨슨병 치료제, 모노아민 산화효소 B (MAO-B) 억제제, ATC 코드: N04BD02
- (2) 작용기전  
이 약은 강력한 고 비가역적인 선택적 MAO-B 억제제로서 뇌의 선조체 (striatum)에서 세포의 도파민 농도를 증가시키며, 이에 따른 도파민 활성의 상승은 이 약의 효능을 매개하는 것으로 보입니다. 주요 활성 대사물질인 1-aminoinndan의 경우 MAO-B 억제제로서의 작용은 없습니다.
- 2) 약동학적 정보  
(1) 흡수  
이 약은 신속히 흡수되며 약 0.5시간에 최고혈중농도 (Cmax)에 도달합니다. 이 약의 단회투여 시 절대 생체이용률은 약 36%입니다. 음식 섭취는 고지방식이의 경우 이 약의 Cmax 및 혈중농도-시간곡선하면적 (AUC)을 각각 60% 및 20%씩 감소시키지만 최고혈중농도 도달시간 (Tmax)에는 영향을 미치지 않습니다. AUC는 크게 영향받지 않으므로, 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있습니다.
- (2) 분포  
이 약의 단회 정맥투여 시 평균 분포용적 (Vd)은 약 243 L입니다. 이 약의 14C 치환체를 단회 경구투여시 혈장단백 결합율은 약 60~70%입니다.
- (3) 대사  
이 약은 간에서 거의 완전한 생체 내 변환을 거친 후 배설됩니다. 이 약의 두 주요 대사경로는 Ndeakylation 및 hydroxylation으로 1-Aminoindan, 3-hydroxy-N-propargyl-1 aminoindan, 및 3-hydroxy-1-aminoinndan으로 변환되며, 생체 외 시험에서 CYP450에 의존적인 것으로 나타났습니다 (주요 동종효소는 CYP1A2). 이 약 및 대사체 들의 접합을 통한 glucuronides의 생성은 주요 배설 경로인 것으로 확인되었습니다. 이 약은 생체 외 세포시험과 시험관 내 시험에서 주요 CYP450 효소들에 대한 억제제나 유도제로서 작용하지 않는 것으로 나타났습니다.
- (4) 배설  
이 약의 14C 치환체를 단회 경구투여시 주로 뇨 (62.6%), 2차적으로 대변 (21.8%)을 통해 배설되었고, 38일 동안의 총 회수율은 84.4%였습니다. 미변화제로서 뇨중 배설되는 양은 1% 미만이었습니다.
- (5) 선행성  
이 약은 0.5~2mg의 투여량 범위에서 선행적인 약동학적 특성을 나타내며, 소실 반감기는 0.6~2시간입니다.
- (6) 간장애  
경증 간장애 환자에서 이 약의 AUC 및 Cmax는 각각 80%, 38% 증가하고, 중등증 간장애 환자에서 AUC 및 Cmax는 각각 568%, 83% 증가하였습니다.
- (7) 신장애  
경증(CLcr 50~80mL/분) 및 중등증(CLcr 30~49mL/분) 신장애 환자에서 이 약의 약동학적 특성은 건강한 피험자와 유사하였습니다.
- (8) 고령자에 대한 투여  
65세 이상의 고령자에서 이 약의 약동학적 특성에는 연령에 따른 영향이 거의 없었습니다.
- 3) 임상시험 정보  
이 약의 효능은 4건의 임상시험을 통해 입증되었습니다: 단독요법으로서 임상시험 I, 도파민 효능제의 보조요법으로서 임상시험 II, 레보도파의 보조요법으로서 임상시험 III 및 IV.
- (1) 단독요법:  
임상시험 I은 시험 개시 시점에 도파민성 약물을 복용하지 않았던 초기 파킨슨병 환자를 대상으로 한 이중 맹검, 무작위 배정, 고정용량 평행군, 26주 시험이었습니다. 다수의 환자는 라사길린 투여 이전에 파킨슨병 약제를 복용한 경험이 없었습니다.  
임상시험 I에서 총 404명의 환자가 위약 (138명), 라사길린 1 mg/일 (134명), 라사길린 2 mg/일(132명) 군에 무작위 배정되었습니다. 환자들은 레보도파, 도파민 효능제 (dopamine agonists), 셀레길린, 아만타딘을 복용할 수 없으나, 필요한 경우 안정적인 용량의 항콜린성 약물을 복용할 수 있도록 하였습니다. 파킨슨병의 유발기간은 평균 1년이었습니다 (0~11년 범위).  
1차 유효성 평가변수는 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [정신상태 (Part I) + 일상생활활동 (Part II) + 운동기능 (Part III)] 총 점수의 베이스라인 대비 변화였습니다. UPDRS는 환자의 정신상태, 운동기능 및 일상생활활동 수행 능력에 관한 다항목 평가 척도입니다. 점수의 감소는 상태 개선을 의미하며, 베이스라인 대비 유의한 변화는 음수로 표시됩니다.  
6개월 동안 라사길린 1 mg/일 또는 2 mg/일 (1일 1회) 용량을 투여받고 다른 도파민성 치료를 받지 않은 환자들은 1차 유효성 평가변수에서 위약군보다 우월한 결과를 보였으며, 라사길린 1 mg 및 2 mg 용량의 유효성은 서로 유사하였습니다. 임상시험 I의 결과를 아래 표에 나타내었습니다. 라사길린 1 mg/일과 위약 간의 유효성에 있어 연령이나 성별에 따른 차이는 나타나지 않았습니다.

임상시험 I의 UPDRS 총 점수 변화

	베이스라인 점수	베이스라인 대비 총로 시점의 점수 변화	위약 대비 p-value
위약	24.5	3.9	—
라사길린 1 mg	24.7	0.1	0.0001
라사길린 2 mg	25.9	0.7	0.0001

(2) 도파민 효능제의 보조요법:

임상시험 II는 레보도파 없이 라사길린 1 mg의 도파민 효능제와의 보조요법을 연구한 이중 맹검, 무작위 배정, 위약 대조, 평행군, 18주 시험으로, 30일 이상 안정적인 용량의 도파민 효능제를(로피니롤 평균 8 mg/일 또는 프라미페록스 평균 1.5 mg/일) 복용하고 있으나 파킨슨병 증상이 충분히 조절되지 않는 환자들을 대상으로 하였습니다.  
임상시험 II에서 총 321명의 환자들이 위약 (162명) 또는 라사길린 1 mg/일 (159명) 군에 무작위 배정되어 베이스라인 이후 평가를 받았다. 파킨슨병의 유발기간은 평균 약 2년이었습니니다(0~14.5년 범위). 1차 유효성 평가변수는 UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) [정신상태 (Part I) + 일상생활활동 (Part II) + 운동기능 (Part III)] 총 점수의 베이스라인 대비 변화였습니다.  
임상시험 II에서 라사길린 1 mg은 1차 유효성 평가변수에서 위약군보다 우월한 결과를 보였습니다 (아래 표 참조).

임상시험 II의 UPDRS 총 점수 변화

	베이스라인 점수	베이스라인 대비 총로 시점의 점수 변화*	위약 대비 p-value
위약	29.8	-1.2	—
라사길린 1 mg	32.1	-3.6	0.012

\*베이스라인 대비 변화가 음수일 때 UPDRS 점수의 개선을 의미합니다.

(3) 레보도파의 보조요법:

임상시험 III 및 임상시험 IV는 레보도파를 장기간 복용하고 있었으며 운동 동요 증상을 (복용간격 말기에 약효가 소진되는 "wearing off", 갑작스럽거나 무작위로 약효가 소진되는 "off" 등을 포함하되 이에 국한되지 않음) 경험하고 있는 진행된 (advanced) 파킨슨병 환자를 대상으로 한 무작위 배정, 다국가 시험이었습니다. 임상시험 III은 북미 (미국, 캐나다) 지역에서 수행되었고 라사길린 0.5 mg/일 및 1 mg/일 용량을 위약과 비교하였습니다. 임상시험 IV는 유럽, 아르헨티나, 이스라엘에서 수행되었고, 라사길린 1 mg/일 용량을 위약과 비교하였습니다.  
환자들의 파킨슨병의 유발기간은 평균 9년이었고 (5개월~33년 범위), 레보도파를 평균 8년 (5개월~32년 범위) 동안 복용하고 있었으며, 운동 동요 증상이 약 3~4년 (1개월~23년 범위) 동안 지속되고 있었습니다. 환자들은 시험에 참여하는 동안 베이스라인 작전과 특정 간격의 시험에 자택에서 파킨슨병 일기를 작성하여 24시간 동안 30분 간격으로 다음 47지 중에서 해당하는 상태를 기록하였습니다: 운동이상증이 없거나 문제가 되는 (troublesome) 운동이상증이 없는 "ON" (비교적 양호한 운동기능) 상태, 문제가 되는 운동이상증을 동반한 "ON" 상태, "OFF" (비교적 저하된 운동기능) 상태, 수면 상태, 문제가 되는 운동이상증은 환자의 일상생활을 방해하는 운동이상증을 의미합니다. 모든 환자들은 레보도파/탈탄산효소 억제제 복용에도 불구하고 진행된 파킨슨병에서 통상적으로 나타나는 운동 동요 등의 증상이 충분히게 조절되지 않는 상태였습니다. 탈탄산효소 억제제와 함께 복용한 레보도파의 평균 용량은 약 700~800 mg이었습니다 (150~3000 mg/일 범위). 환자들은 시험 시작 시점에서 안정적인 용량의 추가적인 파킨슨병 치료제의 복용을 계속하였습니다. 두 임상시험에서 약 65%의 환자들은 도파민 효능제를 함께 복용하였습니다. 임상시험 III에서 약 35%의 환자들은 엔타카폰과 레보도파/탈탄산효소 억제제를 함께 복용하였습니다. 엔타카폰을 복용하는 환자들의 다수는 도파민 효능제를 함께 복용하였습니다.  
임상시험 III과 임상시험 IV의 1차 유효성 평가변수는 "OFF" 상태 평균 시간의 베이스라인 대비 변화였습니다. 임상시험 III에서 환자들은 위약 (159명), 라사길린 0.5 mg/일 (164명), 라사길린 1 mg/일 (149명) 군에 무작위 배정되어 26주 동안 시험에 참여하였고, 자택 일기로부터 확인한 베이스라인의 "OFF" 상태 시간은 하루 평균 6시간이었습니다. 임상시험 IV에서 환자들은 위약(229명), 라사길린 1 mg/일 (231명), 또는 COMT (catechol-O-methyl transferase) 억제제(활성대조약) 및 투약일정에 따른 용량의 레보도파/탈탄산효소 억제제의 병용 (227명) 군에 무작위 배정되어 18주 동안 시험에 참여하였고, 자택 일기로부터 확인한 베이스라인의 "OFF"상태 시간은 하루 평균 5.6시간이었습니다.  
임상시험 III과 임상시험 IV에서 라사길린 1 mg/일 용량을 운동 동요 증상을 경험하는 환자들에게 레보도파와 함께 투여 시 "OFF" 상태 시간을 위약 대비 감소시켰습니다. 라사길린 0.5 mg/일 용량에서도 유의한 "OFF" 상태 시간의 감소 효과가 나타났으나 1 mg/일 용량보다는 낮았습니다. 임상시험 IV에서 활성대조군 역시 "OFF" 상태 시간을 위약 대비 감소시켰습니다 (아래 표 참조).

임상시험 III의 하루 평균 "OFF" 상태 시간 변화

	베이스라인 (시간)	베이스라인 대비 치료 기간의 변화 (시간)	위약 대비 p-value
위약	6.0	-0.9	—
라사길린 0.5 mg	6.0	-1.4	0.0199
라사길린 1 mg	6.3	-1.9	< 0.0001

임상시험 IV의 하루 평균 "OFF" 상태 시간 변화

	베이스라인 (시간)	베이스라인 대비 치료 기간의 변화 (시간)	위약 대비 p-value
위약	5.5	-0.40	—
라사길린 1 mg	5.6	-1.2	0.0001

임상시험 III과 임상시험 IV에서 최초 6주 동안은 운동이상증이나 환각 등의 도파민성 부작용이 발생할 경우 레보도파의 감량을 허용하였습니다. 임상시험 III에서는 위약, 라사길린 0.5 mg/일, 라사길린 1 mg/일 군에서 각각 8%, 16%, 17%의 환자들이 레보도파의 용량을 각각 7%, 9%, 13% 감량하였습니다. 임상시험 IV에서는 위약과 라사길린 1 mg/일 군에서 각각 6%, 9%의 환자들이 레보도파의 용량을 각각 13%, 11% 감량하였습니다. 라사길린 1 mg/일과 위약 간의 유효성에 있어 연령이나 성별에 따른 차이는 나타나지 않았습니다.

4) 독성시험 정보

안전성약리시험, 반복투여 독성시험, 유전독성시험, 발암성시험, 생식발생 독성시험 등의 비임상시험에서 이 약이 특별히 인체에 해로운 만한 결과는 없었습니다. 박테리아 또는 간세포를 사용한 생체 외 시험에서 이 약이 유전독성을 나타낼 만한 결과는 없었습니다. 대사활성계 존재 시 높은 세포독성과 함께 염색체이상의 증가를 보였으나, 이 약의 치료적 사용으로는 도달하기 어려운 농도였습니다. 이 약은 사람에게 1 mg/일 투여 시 예상되는 혈중노출의 84~339배를 랫트에 전신 노출시켰을 때 발암성을 나타내지 않았으며, 144~213배를 마우스에 전신 노출시켰을 때 복합적인 기관지/폐포의 선종과 임종의 발생 증가가 관찰되었습니다.

저장방법: 기밀용기, 1~25℃ 보관

사용기한: 제조일로부터 36개월 (제품 포장에 있는 사용기한(Exp) 참조)

제품 외부 포장에 사용기한(Exp)은 0000(년)/00(월)/00(일)의 형식으로 표시됩니다. (내부 블리스터에는 사용기한(Exp)이 00(월)/0000(년)의 형식으로 표시되며, 제품 외부 포장에 표시된 사용기한(Exp)의 전월로 표시됩니다.)

포장단위: 30정

※ 사용기한이 지나거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자에 한하여 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

제품문의처 : 한국론드벡® 고객센터전화 (02)431-6600

수입판매자 : **한국론드벡(주)**

서울시 송파구 올림픽로35길 137  
한국광교문화회관 19층

코프모션 : **(주)안독테바**

서울시 강남구 테헤란로 132

제 조 자 : **Teva Pharmaceutical Industries Ltd.**

18, Eli Hurvitz Street, Industrial Zone,  
Kfar-Saba 4410202, Israel

설명서 최종개정일자: 2018. 10. 04

※ 이 첨부문서 최종개정일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.lundbeck.com/kr)를 통해 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다 (1644-6223).  
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.  
※ 첨부문서를 읽고 보관하도록 합니다.